

DOCKET NO.: 279451US0PCT

JC20 Rec'd PCT/PTO 14 OCT 2005

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: Martin Jochen KLATT, et al.

SERIAL NO.: NEW U.S. PCT APPLICATION

FILED: HERewith

INTERNATIONAL APPLICATION NO.: PCT/EP04/03958

INTERNATIONAL FILING DATE: April 14, 2004

FOR: STABLE AMMONIUM SALTS OF ALPHA-LIPONIC ACID, THE PRODUCTION THEREOF AND THE USE OF THE SAME

**REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. 119
AND THE INTERNATIONAL CONVENTION**

Commissioner for Patents
Alexandria, Virginia 22313

Sir:

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicant claims as priority:

<u>COUNTRY</u>	<u>APPLICATION NO</u>	<u>DAY/MONTH/YEAR</u>
Germany	103 18 045.1	17 April 2003

Certified copies of the corresponding Convention application(s) were submitted to the International Bureau in PCT Application No. PCT/EP04/03958. Receipt of the certified copy(s) by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.

Respectfully submitted,
OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,
MAIER & NEUSTADT, P.C.



Norman F. Oblon
Attorney of Record
Registration No. 24,618
Surinder Sachar
Registration No. 34,423

Customer Number

22850

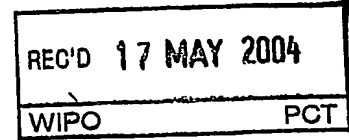
(703) 413-3000
Fax No. (703) 413-2220
(OSMMN 08/03)

Corwin P. Umbach, Ph.D.
Registration No. 40,211

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 103 18 045.1

Anmeldetag: 17. April 2003

Anmelder/Inhaber: BASF Aktiengesellschaft, 67063 Ludwigshafen/DE

Bezeichnung: Stabile Ammoniumsalze der α -Liponsäure,
ihre Herstellung und Verwendung

IPC: C 07 D, C 07 D, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 14. April 2004
Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Sieck

Patentansprüche

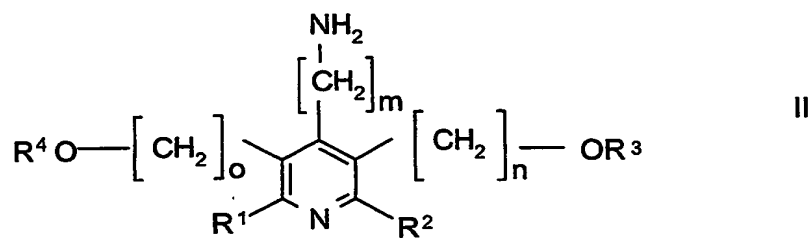
1. Salze der α -Liponsäure der allgemeinen Formel I

5 (Lp) (A) I

wobei

10 Lp für racemische α -Liponsäure, racemische Dihydro- α -liponsäure, (R)- oder (S)- α -Liponsäure, (R)- oder (S)-Dihydro- α -Liponsäure sowie alle Mischungen aus den jeweiligen enantiomeren Formen (R) und (S),

A für ein Amin der allgemeinen Formel II



in der

R¹, R²

Wasserstoff, C₁ bis C₆ Alkyl ,

R³, R⁴

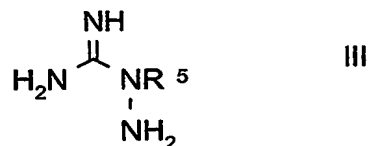
unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁-bis C₈-Alkyl, C₁-bis C₈-Acyl, Phosphat, Diphosphat, Triphosphat

m,n,o

0,1,2,3 sind

oder

A für ein Amin der allgemeinen Formel III



in der

R⁵

ausgewählt ist aus der Gruppe Wasserstoff, C₁- bis C₆- Alkyl, Phenyl, Benzyl

30 stehen.

2. Salze nach Anspruch 1, wobei A für ein Amin der Formel II steht.
3. Salze nach Anspruch 2, wobei R¹, R² Wasserstoff oder Methyl bedeuten.
4. Salze nach Anspruch 2, wobei n gleich 1.
5. Salze nach Anspruch 2, wobei entweder n oder o größer 0 ist.
6. Salze nach Anspruch 2, wobei R³ Wasserstoff bedeutet.
7. Salze nach Anspruch 2, wobei A Pyridoxamin bedeutet.
8. Salze der Formel I nach Anspruch 1, wobei A für Aminoguanidin steht.
9. Verfahren zur Herstellung von Salzen der α -Liponsäure der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, durch Umsetzung von racemischer α -Liponsäure, racemischer Dihydro- α -liponsäure, (R)- oder (S)- α -Liponsäure, (R)- oder (S)-Dihydro- α -liponsäure oder allen Mischungen der jeweiligen enantiomeren Formen (R) und (S) mit Aminen der allgemeinen Formeln II oder III in Lösung bei einer Temperatur von 40 bis 80°C und Isolierung des Feststoffes I in an sich bekannter Weise.
10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass als Lösungsmittel Alkohole eingesetzt werden.
11. Verwendung von Salzen gemäß den Ansprüchen 1 bis 8 als Komponente in pharmazeutischen, dermatologischen, kosmetischen Mitteln, in Nahrungs-, Futter- oder Nahrungsergänzungsmitteln.
12. Nahrungsmittel, Futter- oder Nahrungsergänzungsmittel enthaltend Salze gemäß den Ansprüchen 1 bis 8.
13. Dermatologische Mittel, enthaltend Salze gemäß den Ansprüchen 1 bis 8 und eine dermatologisch akzeptable Formulierungsgrundlage.
14. Kosmetische Mittel, enthaltend Salze gemäß den Ansprüchen 1 bis 8 und einen kosmetisch akzeptablen Träger.

3

15. Pharmazeutische Mittel, enthaltend Salze gemäß den Ansprüchen 1 bis 8, übliche pharmazeutische Träger, Hilfsstoffe und gegebenenfalls Verdünnungsmittel.

Stabile Ammoniumsalze der α -Liponsäure, ihre Herstellung und Verwendung

Beschreibung

- 5 Im folgenden werden unter dem Begriff α -Liponsäure die racemische α -Liponsäure oder racemische Dihydro- α -liponsäure, die Enantiomeren (R)- oder (S)- α -Liponsäure, (R)- oder (S)-Dihydro- α -liponsäure sowie alle Mischungen der jeweiligen enantiomeren Formen (R) und (S) verstanden.

Die vorliegende Erfindung betrifft Ammoniumsalze der α -Liponsäure der allgemeinen

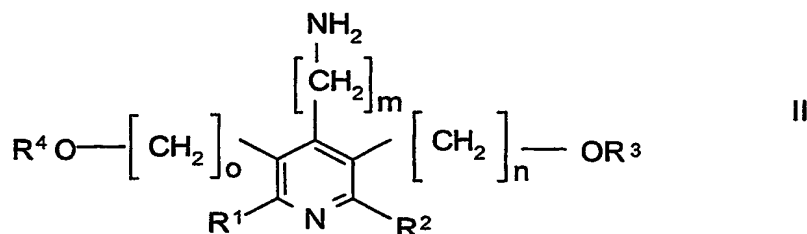
10 Formel I

(Lp) (A)

I

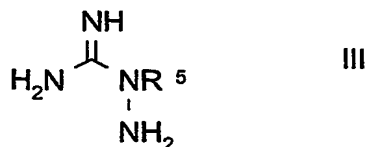
wobei

- 15 Lp für α -Liponsäure und
A für ein Amin der allgemeinen Formel II



- 20 in der
R¹, R² Wasserstoff, C₁-bis C₆-Alkyl ,
R³, R⁴ Wasserstoff, C₁-bis C₈-Alkyl, C₁-bis C₈-Acyl, Phosphat, Diphosphat,
Triphosphat
m,n,o 0,1,2,3 sind

- 25 oder
A für ein Amin der allgemeinen Formel III



- 30 in der
R⁵ Wasserstoff, C₁- bis C₈-Alkyl, Phenyl, Benzyl ist,
stehen,

35

sowie Verfahren zur Herstellung von (Lp)(A), die Verwendung von (Lp)(A) als Komponente in Nahrungsmitteln, Futter- oder Nahrungsergänzungsmitteln, in pharmazeutischen und dermatologischen Mitteln sowie kosmetischen Formulierungen sowie diese Nahrungsmittel, Futter- oder Nahrungsergänzungsmittel, pharmazeutische und dermatologische Mittel und kosmetische Formulierungen selbst.

α -Liponsäure wirkt als Coenzym bei der oxidativen Decarboxylierung von Pyruvat und anderen α -Ketosäuren und findet sich in Form ihres (R)-Enantiomeren in nahezu jeder Zelle pflanzlicher und tierischer Organismen.

α -Liponsäure wird therapeutisch zur Behandlung von Lebererkrankungen sowie bei diabetischer und alkoholischer Polyneuropathie, einer mit Stoffwechselerkrankungen einhergehenden Veränderung peripherer Nerven, eingesetzt.

Antiphlogistische, analgetische und cytoprotektive Eigenschaften wie auch die antioxidative Wirkung machen die Liponsäure zu einem interessanten Wirkstoff für Pharmazie, Kosmetik, Ernährungswissenschaft und angrenzende Gebiete. So berichteten Stoll et al. in Pharmacology Biochemistry and Behavior, Vol. 46, S. 799-805 (1993) und in Ann. NY Acad. Sci., Vol. 717, S. 122-128 (1994), daß Liponsäure das Langzeitgedächtnis alter Mäuse bzw. kognitive Fähigkeiten von Nagern verbessern kann. T. M. Hagen et al. beschreiben in FASEB-Journal, Vol. 13, S. 411-418 (1999)

eine revitalisierende Wirkung oral verabreichter Liponsäure auf alte Ratten. Nach EP-A 0 947 194 ist das R-Enantiomere in der Hauptsache antiphlogistisch, das S-Enantiomere in der Hauptsache antinociceptiv wirksam. Insgesamt sind die optischen Isomere der α -Liponsäure wirksamer als das Racemat.

Das zyklische Disulfid der α -Liponsäure kann bei Redoxreaktionen in Dihydroliponsäure, die offenkettige, reduzierte Form, umgewandelt werden. Im Pyruvat-Dehydrogenasekomplex der Mitochondrienmembran fungiert sie als Acyl-Überträger. Sie wirkt als Antioxidans und ist Wasserstoffüberträger bei der Reduktion von α -Ketosäuren. Im Enzymverband ist sie als Amid an die ϵ -Aminogruppe eines Lysinrestes gebunden.

Weiterhin vermögen α -Liponsäure oder α -Dihydroliponsäure die Bioverfügbarkeit von Mineralsalzen zu erhöhen (EP-A 1 172 110).

Pyridoxamin (4-Aminomethyl-5-hydroxymethyl-2-methylpyridin-3-ol) bildet zusammen mit Pyridoxol, Pyridoxal, Pyridoxalphosphat und Pyridoxaminphosphat die Gruppe der natürlich vorkommenden Formen von Vitamin B6.

Vitamin B6 ist das wichtigste Coenzym des Aminosäurestoffwechsels.

Proteine mit hoher Lebensdauer sind chemischer Schädigung (Alterung) ausgesetzt, die in Form von sogenannten AGEs (Advanced Glycation Endprodukts) und ALEs (Advanced Lipoxidation end products) nachweisbar ist.

AGEs werden mit vielen altersbedingten Erkrankungen in Zusammenhang gebracht, so auch mit pathophysiologischen Veränderungen der Netzhautfunktion (Hammes et al., Diabetologia vol. 42, pp.728-736 (1999)) und Demenzerkrankungen wie der Alzheimer-Krankheit.

- 5 Nukleophile AGE-Inhibitoren wie Pyridoxamin und das Guanidinderivat Aminoguanidin, die reaktive Carbonyle abfangen und daher die AGE-Bildung bei Diabetes inhibieren, fangen auch bioaktive Lipide und ALE-Vorstufen bei Arteriosklerose ab.

Stitt et al. (Diabetes, vol. 51, pp. 2826-2831 (2002)) konnten zeigen, dass Pyridoxamin gegen eine ganze Reihe von pathologischen Veränderungen der Netzhaut bei

- 10 Diabetes schützt und deshalb zur Behandlung der diabetischen Retinopathie eingesetzt werden kann.

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Pyridoxamin die Entstehung von Nierenerkrankungen (Albuminuria, Creatinemia) bei diabetischen Ratten inhibiert (Degenhardt et al., Kidney Int, vol. 61(3), pp. 939-950 (2002)).

- 15 Im Gegensatz zu Aminoguanidin wirkt Pyridoxamin zwar nicht als Antioxidans, da es die Peroxidation von Lipiden nicht verhindert, wohl aber inhibiert es die Bildung von Malondialdehyd- und 4-Hydroxynonenal-Addukten an und damit die chemische Veränderung von Proteinen.

Aminoguanidin reagiert mit Dicarbonylverbindungen wie Methylglyoxal und

- 20 3-Deoxyglucoson, die als neurotoxische Substanzen bekannt sind und verhindert somit die Apoptose von Nervenzellen.

Lipidoxidation führt zur Bildung von reaktiven $\alpha\beta$ -ungesättigten Aldehyden wie 4-Hydroxynonenal, Acrolein und Malondialdehyd, die nach Reaktion mit Proteinen zu den ALE führen.

- 25 Aminoguanidin ist in der Lage, solche Verbindungen abzufangen (Dukic-Stefanovic et al., Biogerontology vol.2, pp. 19-34 (2001)).

EP-B 702 953 und EP-A 947 194 beschreiben Darreichungsformen aus festen Salzen der α -Liponsäure, die als Arzneimittel- oder Nahrungsmittelzusatzstoff verwendet werden.

- 30 Laut EP-B 702 953 werden zeigen Darreichungsformen aus festen Salzen eine gegenüber Darreichungsformen aus der freien Säure erhöhte Bioverfügbarkeit und einfachere Herstellbarkeit.

Die einfachere Herstellbarkeit beruht darauf, dass manche Salze im Gegensatz zur freien Säure lokal auftretende Temperaturerhöhungen bei beispielsweise der Tablettierung tolerieren. Da derartige Temperatureffekte bei der Herstellung zahlreicher Darreichungsformen nicht ausgeschlossen werden können, bietet eine thermostabile Salzform erhebliche Vorteile.

- 35 Allerdings zeigen die meisten α -Liponsäuresalze äußerst geringe Thermostabilität.

Als Salzbildner stabiler Salze kommen werden explizit Trometamol (EP-A 947 194), Natriumhydroxid (EP-A 947 194) und Zinknitrat (EP-A 1172110) genannt.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, ein weiteres, leicht zugängliches, thermostabiles Salz der α -Liponsäure herzustellen.

- 5 Aus EP-A 0 572 922 ist bekannt, dass Kombinationen aus dem R-Enantiomeren der α -Liponsäure und Vitaminen verglichen mit der Wirkung der racemischen Form der α -Liponsäure alleine und der Wirkung der Vitamine alleine eine erhöhte Wirksamkeit zeigen, d.h. synergistisch wirken. EP-A-0 572 922 beschreibt die Verwendung von α -Liponsäure und Derivaten davon in Kombination mit einem Vitamin zur Herstellung
- 10 von Arzneimitteln mit analgetischer, antiphlogistischer, antidiabetischer, cytoprotektiver, antiulcerativer, antinekrotischer, neuroprotektiver, detoxifizierender, antiischämischer, Leberfunktions-regulierender, antiallergischer, immunstimulierender wie antionkogener Wirkung.

Dabei wird α -Liponsäure mit Vitaminen dadurch kombiniert, dass Mischungen aus den Einzelkomponenten hergestellt werden.

Die α -Liponsäure wird dabei in Form der freien Säure oder in Form ihrer Salze eingesetzt.

Im Fall der Kombinationen aus Vitaminen und α -Liponsäure müssen die geeignete Form der α -Liponsäure und das Vitamin zunächst gemischt werden, bevor eine

- 20 Darreichungsform hergestellt werden kann. Zur Herstellung einer Darreichungsform, die eine Kombination aus α -Liponsäure und Vitamin enthalten soll, ist daher zunächst ein Arbeitsschritt der Mischungsherstellung notwendig.

Erfindungsgemäß ist daher bevorzugt ein stabiles α -Liponsäuresalz einer zweiten therapeutisch oder kosmetisch wirksamen oder als Zusatz für Nahrungsmittel oder

- 25 Nahrungs- oder Futterergänzungsmittel geeigneten Komponente bereitzustellen wobei der Arbeitsschritt der Herstellung einer Mischung der Komponenten entfallen soll. Diese Aufgabe wurde gelöst durch die Bereitstellung der eingangs genannten Verbindungen I.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen I erlauben die zeitgleiche Verabreichung von α -Liponsäure und einer zweiten Komponente, welche therapeutisch oder kosmetisch wirksam oder als Zusatz für Nahrungsmittel oder Nahrungs- oder Futterergänzungsmittel verwendbar ist.

- 30 Die erfindungsgemäßen Verbindungen I erlauben die zeitgleiche Verabreichung von α -Liponsäure und einer zweiten Komponente, welche therapeutisch oder kosmetisch wirksam oder als Zusatz für Nahrungsmittel oder Nahrungs- oder Futterergänzungsmittel verwendbar ist.
- 35 Bevorzugt sind als zweite Komponente Verbindungen der allgemeinen Formel II worin R^1 und R^2 unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1 - bis C_6 -Alkyl wie Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl,
- 40

1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-Methylpropyl, 1-Ethyl-2-Methylpropyl, insbesondere C₁- bis C₄-Alkyl, vorzugsweise Wasserstoff oder Methyl bedeuten.

- 5 R³ und R⁴ stehen unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁- bis C₆-Alkyl wie voranstehend im einzelnen genannt, Heptyl, Octyl, die entsprechenden Acylreste und Mono-, Di-, Triphosphat. Vorzugsweise bedeutet R³ Wasserstoff oder Methyl, besonders bevorzugt Wasserstoff. Vorzugsweise steht R⁴ für Wasserstoff oder Methyl, besonders bevorzugt für Wasserstoff.

- 10 Die Indizes m, n oder o in Formel II sind ganze Zahlen von 0 bis 3, wobei einer der Indizes n oder o vorzugsweise nicht null bedeutet. Besonders bevorzugt sind n gleich eins und o gleich null. m steht vorzugsweise für eins.

Beispielsweise seien die in Tab.1 aufgeführten Amine der Formel II genannt:

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m	n	o
Methyl	H	H	H	1	1	0
Ethyl	H	H	H	1	1	0
Propyl	H	H	H	1	1	0
1-Methylethyl	H	H	H	1	1	0
Butyl	H	H	H	1	1	0
1-Methylpropyl	H	H	H	1	1	0
2-Methylpropyl	H	H	H	1	1	0
1,1-Dimethylethyl	H	H	H	1	1	0
Methyl	Methyl	H	H	1	1	0
Methyl	Ethyl	H	H	1	1	0
Methyl	Propyl	H	H	1	1	0
Methyl	1-Methylethyl	H	H	1	1	0
Methyl	Butyl	H	H	1	1	0
Methyl	1-Methylpropyl	H	H	1	1	0
Methyl	2-Methylpropyl	H	H	1	1	0
Methyl	1,1-Dimethylethyl	H	H	1	1	0

- 15 Besonders bevorzugt gemäß der Formel II ist Pyridoxamin.

Erfindungsgemäß kommt als Salzbildner auch ein, gegebenenfalls substituiertes, Aminoguanidin der Formel III in Frage.

- 20 R⁵ in Formel III steht für Wasserstoff, C₁- bis C₆-Alkyl wie voranstehend im einzelnen genannt, Phenyl oder Benzyl. Bevorzugt steht R₅ für Wasserstoff, besonders bevorzugt gemäß Formel III ist Aminoguanidin.

Überraschend wurde gefunden, dass die erfindungsgemäßen Salze ausreichende Stabilität besitzen und sich durch ein kostengünstiges Verfahren herstellen lassen.

Bevorzugt sind als Form der α -Liponsäure die R- α -Liponsäure sowie Mischungen aus R- und S- α -Liponsäure, wobei das Mengenverhältnis R-Form zu S-Form größer als 1, z.B. R/S gleich 70/30 ist.

- 5 Gegenstand der Erfindung sind weiterhin Verfahren zur Herstellung der Salze der allgemeinen Formel I aus α -Liponsäure und Aminen der allgemeinen Formel II oder III in einem Lösungsmittel bei einer Temperatur von 40 bis 80°C und Isolierung des Feststoffes in an sich bekannter Weise. Zweckmäßigerweise wird das Wertprodukt isoliert, indem man die Reaktionsmischung bis zum Kristallisationsbeginn abkühlt und
10 anschließend das Salz abfiltriert.

Bevorzugte Lösungsmittel sind protische Lösungsmittel, insbesondere Alkohole, besonders bevorzugt Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol, ganz besonders bevorzugt Ethanol.

- 15 Zur besseren Abtrennung kann ein Filterhilfsmittel eingesetzt werden, wie z.B. Kieselgel. Nach der Isolierung wird das Salz üblicherweise getrocknet.

- Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung der Salze gemäß Formel I als Komponente in Nahrungsmitteln, Futter- oder Nahrungsergänzungsmitteln, zur
20 Herstellung von dermatologischen Mitteln, in kosmetischen Formulierungen und Pharmazeutika.

- Die Kosmetika und Dermatika sollen bevorzugt Haut- und Haarschäden und/oder unerwünschten Veränderungen des Hautbildes vorbeugen. Sie sollen sich insbesondere zur Behandlung von bereits entstandenen Haut- und Haarschäden bzw.
25 unerwünschten Veränderungen des Hautbildes eignen.

- Die Verwendung kann dabei sowohl in kosmetischen Mitteln wie Körperpflegemitteln, dekorativen Kosmetika etc. erfolgen, die in der Regel nicht verschreibungspflichtig sind, als auch in Dermatika, worunter Medikamente zur Therapie von Erkrankungen der Haut (Dermatosen) verstanden werden. Dermatika können zusätzlich wenigstens
30 einen weiteren Wirkstoff enthalten, der vorzugsweise ausgewählt ist unter Antimykotika, Antiseptika, Antibiotika, Sulfonamiden, Desinfektionsmitteln, Kortikoiden, Schieferöl- und Teersulfonaten, Adstringentien, Antihidrotika, Mitteln gegen Akne, Psoriasis, Seborrhoe und Juckreiz, Keratolytika etc..

- Die Zubereitungen können kosmetische Hilfsstoffe enthalten, wie sie üblicherweise in solchen Zubereitungen verwendet werden, z.B. Konservierungsmittel, Bakterizide, Parfüme, Substanzen zum Verhindern des Schäumens, Farbstoffe, Pigmente, Verdickungsmittel, oberflächenaktive Substanzen, Emulgatoren, weichmachende Substanzen, Avivagemittel, Fette, Öle, Wachse oder andere übliche Bestandteile einer kosmetischen oder dermatologischen Formulierung wie Alkohole, Polyole, Polymere,
35 Schaumstabilisatoren, Lösungsvermittler, Elektrolyte, organische Säuren, organische Lösungsmittel oder Silikonderivate.

- Die Zubereitungen können zusätzlich zu den genannten Wirkstoffen weitere Verbindungen enthalten die antioxidativ, als Radikalfänger, hautbefeuchtend oder
40 -feuchthaltend, antierythematös, antientzündlich oder antiallergisch wirken, um deren

Wirkung zu ergänzen oder zu verstärken. Insbesondere können diese Verbindungen ausgewählt werden aus der Gruppe der Vitamine, Pflanzenextrakte, α - und β -Hydroxysäuren, Ceramide, antiinflammatorischen, antimikrobiellen oder UV-filternden Substanzen, sowie deren Derivaten und Mischungen daraus.

- 5 Vorteilhaft sind die Antioxidantien ausgewählt unter Aminosäuren (z.B. Glycin, Histidin, Tyrosin, Tryptophan) und deren Derivaten, Imidazolen (z.B. Urocaninsäure) und deren Derivaten, Peptiden wie D,L-Carnosin, D-Carnosin, L-Carnosin und deren Derivaten (z.B. Anserin), Carotinoiden, Carotinen (z.B. α -Carotin, β -Carotin, Lycopin) und deren Derivaten, Chlorogensäure und deren Derivaten, Aurothioglucose, Propylthiouracil und
- 10 anderen Thiolen (z.B. Thioredoxin, Glutathion, Cystein, Cystin, Cystamin und deren Glycosyl-, N-Acetyl-, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Amyl, Butyl- und Lauryl-, Palmitoyl-, Oleyl-, γ -Linoleyl-, Cholesteryl- und Glycerylester) sowie deren Salzen, Dilaurylthiodipropionat, Distearylthiodipropionat, Thiodipropionsäure und deren Derivaten (Ester, Ether,
- 15 Peptide, Lipide, Nukleotide, Nukleoside und Salze) sowie Sulfoximinverbindungen (z.B. Buthioninsulfoximine, Homocysteinsulfoximin, Buthioninsulfone, Penta-, Hexa-, Heptathioninsulfoximin) in sehr geringen verträglichen Dosierungen (z.B. pmol bis μ mol/kg), ferner (Metall)-Chelatoren (z.B. α -Hydroxyfettsäuren, Palmitinsäure, Phytinsäure, Lactoferrin), α -Hydroxysäuren (z.B. Citronensäure, Milchsäure, Apfelsäure),
- 20 Huminsäure, Gallensäure, Gallenextrakte, Bilirubin, Biliverdin, EDTA, EGTA und deren Derivate, ungesättigte Fettsäuren und deren Derivate (z.B. γ -Linolensäure, Linolsäure, Ölsäure), Folsäure und deren Derivate, Ubichinon und Ubichinol und deren Derivate, Vitamin C und Derivate (z.B. Ascorbylpalmitat, Mg-Ascorbylphosphat, Ascorbylacetat), Tocopherole und Derivate (z.B. Vitamin-E-acetat), Vitamin A und Derivate (Vitamin-A-palmitat) sowie Koniferylbenzoat des Benzoeharzes, Rutinsäure und deren Derivate,
- 25 Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Norihydroguajakharzsäure, Nordihydroguajarsäure, Trihydroxybutyrophenon, Harnsäure und deren Derivate, Mannose und deren Derivate, Sesamol, Sesamolin, Zink und dessen Derivate (z.B. ZnO, ZnSO₄), Selen und dessen Derivate (z.B. Selenmethionin), Stilbene und deren Derivate (z.B. Stilbenoxid, Trans-Stilbenoxid) und die erfindungsgemäß geeigneten Derivate (Salze, Ester,
- 30 Ether, Zucker, Nukleotide, Nukleoside, Peptide und Lipide) dieser genannten Wirkstoffe.
- Bevorzugt enthalten die kosmetischen und dermatologischen Zubereitungen außerdem Substanzen, die UV-Strahlung im UV-B- und/oder UV-A-Bereich absorbieren. Geeig-
- 35 nete UV-Filter sind z.B. 2,4,6-Triaryl-1,3,5-triazine, bei denen die Arylgruppen jeweils wenigstens einen Substituenten tragen können, der vorzugsweise ausgewählt ist aus Hydroxy, Alkoxy, speziell Methoxy, Alkoxy-carbonyl, speziell Methoxy-carbonyl und Ethoxy-carbonyl, und Mischungen davon. Geeignet sind weiterhin 4-Aminobenzoesäureester, wobei die Aminogruppe gegebenenfalls alkyliert oder alkoxyliert sein kann.
- 40 Dazu zählt z.B. N,N-Dimethyl-4-aminobenzoesäureisooctylester. Geeignet sind weiterhin 2-Hydroxybenzoesäureester, wie z.B. der Isooctylester. Weitere geeignete UV-Filter sind 2,4,6-Triänilin-(o-carbo-2'-ethylhexyl-1'-oxy)-1,3,5-triazin, 3-Imidazol-4-yl-acrylsäure und ihr Ethylester, Menthyl-o-aminobenzoat, Glyceryl-p-aminobenzoat, 2,2'-Dihydroxy-4-methoxybenzophenon (Dioxybenzone), 2-Hydroxy-4-methoxy-4-

- 5 methylbenzophenon Triethanolaminsalicylat, Dimethoxyphenylglyoxalsäure, 3-(4'Sulfo)benzyliden-bornan-2-on und seine Salze, 2,2',4,4'-Tetrahydroxybenzophenon, 2,2'-Methylen-bis [6(2H-benzotriazol-2-yl-4-(1,1,3,3,-tetramethylbutyl)phenol], 2,2'-(1,4-Phenylen)-bis-1H-benzimidazol-4,6-disulfonsäure und sein Na-Salz, 2,4-bis-[4-(2-Ethylhexyloxy)-2-hydroxy]phenyl-6-(4-methoxyphenyl)-(1,3,5)-triazin, 3-(4-Methylbenzyliden)-campher, 4-Bis(polyethoxy)para-aminobenzoesäurepolyethoxyethylester, 2,4-Dihydroxybenzophenon und/oder 2,2'-Dihydroxy-4,4'-dimethoxybenzophenon-5,5'-dinatriumsulfonat.
- 10 Die Erfindung betrifft auch die Herstellung von Mitteln zur Behandlung eines Individuums, vorzugsweise eines Säugers, insbesondere eines Menschen, Nutz- oder Haustieres.
- 15 Ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher auch Mittel, enthaltend die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls wenigstens einen weiteren Wirkstoff und eine Formulierungsgrundlage.
- Zu den Mitteln gehören Kosmetika, Dermatika, Arzneimittel, Nahrungsmittel, Futter- oder Nahrungsergänzungsmittel enthaltend Salze gemäß Formel I.
- 20 Die erfindungsgemäßen Nahrungsmittel und Nahrungsergänzungsmittel besitzen neben einer ernährungsbezogenen Funktion zusätzlich eine wirkstoffbezogene Funktion. Sie werden daher als funktionelle Nahrungsmittel und Nahrungsergänzungsmittel bezeichnet.
- 25 Die Formulierungsgrundlage erfindungsgemäßer Formulierungen enthält physiologisch akzeptable Hilfsstoffe. Physiologisch akzeptabel sind die im Bereich der Pharmazie, der Nahrungsmitteltechnologie und angrenzenden Gebieten bekanntermaßen verwendbaren Hilfsstoffe, insbesondere die in einschlägigen Arzneibüchern (z.B. DAB, Pi. Euer., BP, NF) gelisteten, und auch andere Hilfsstoffe, deren Eigenschaften einer physiologischen Anwendung nicht entgegenstehen. Hilfsstoffe im erfindungsgemäßen Sinne können auch einen Nährwert besitzen und deshalb allgemein als Nahrungskomponente verwendet werden. Auch essentielle Nährstoffe können dazu gehören.
- 30
- 35 Geeignete Hilfsstoffe können sein: Gleitmittel, Netzmittel, emulgierende und suspendierende Mittel, konservierende Mittel, Antioxidantien, Antireizstoffe, Chelatbildner, Dragierhilfsmittel, Emulsionsstabilisatoren, Filmbildner, Gelbildner, Geruchsmaskierungsmittel, Geschmackskorrigentien, Harze, Hydrokolloide, Lösemittel, Lösungsvermittler, Neutralisierungsmittel, Permeationsbeschleuniger, Pigmente, quaternäre Ammoniumverbindungen, Rückfettungs- und Überfettungsmittel, Salben-, Creme- oder
- 40 Öl-Grundstoffe, Silikon-Derivate, Spreithilfsmittel, Stabilisatoren, Sterilanzen, Suppositoriengrundlagen, Tabletten-Hilfsstoffe, wie Bindemittel, Füllstoffe, Gleitmittel, Sprengmittel oder Überzüge, Treibmittel, Trocknungsmittel, Trübungsmittel, Verdickungsmittel, Wachse, Weichmacher, Weißöle. Eine diesbezügliche Ausgestaltung

beruht auf fachmännischem Wissen, wie beispielsweise in Fiedler, H.P., Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, 4. Auflage, Aulendorf: ECV-Editio-Kantor-Verlag, 1996, dargestellt ist.

- 5 Nahrungskomponenten enthalten in der Regel eine oder mehrere Aminosäuren, Kohlenhydrate oder Fette und sind für die menschliche und/oder tierische Ernährung geeignet. Sie umfassen Einzelkomponenten, häufig pflanzliche aber auch tierische Produkte, insbesondere Zucker gegebenenfalls in Form von Sirups, Fruchtzubereitungen, wie Fruchtsäfte, Nektar, Fruchtpulpen, Pürees oder getrocknete Früchte,
- 10 beispielsweise Apfelsaft, Grapefruitsaft, Orangensaft, Apfelmus, Tomatensauce, Tomatensaft, Tomatenpüree; Getreideprodukte, wie Weizenmehl, Roggenmehl, Hafermehl, Maismehl, Gerstenmehl, Dinkelmehl, Maissirup, sowie Stärken der genannten Getreide; Milchprodukte, wie Milcheiweiß, Molke, Joghurt, Lecithin und Milchzucker. Typische Beispiele für Nahrungskomponenten sind Kleinkindnahrung,
- 15 Frühstückszubereitungen, vor allem in Form von Müslis oder Riegeln, Sportlerdrinks, Komplettmahlzeiten, insbesondere im Rahmen von total bilanzierten Diäten, die oral oder enteral appliziert werden können, diätetische Zubereitungen, wie Diät drinks, Diätmahlzeiten und Diätiegel.
- 20 Zu den essentiellen Nährstoffen zählen insbesondere Vitamine, Provitamine, Mineralstoffe, Spurenelemente, Aminosäuren und Fettsäuren. Als essentielle Aminosäuren seien genannt Isoleucin, Leucin, Lysin, Methionin, Phenylalanin, Threonin, Tryptophan und Valin. Dazu gehören auch semi-essentielle Aminosäuren, die beispielsweise in Wachstumsphasen oder Mangelzuständen zugeführt werden müssen, wie Glutamin,
- 25 Arginin, Histidin, Cystein und Tyrosin. Als Spurenelemente seien genannt: essentielle Spurenelemente und Mineralstoffe, deren Notwendigkeit für den Menschen erwiesen ist und deren Mangel zur Manifestation klinischer Symptome führt: Eisen, Kupfer, Zink, Chrom, Selen, Calcium, Magnesium, Kalium, Mangan, Cobalt, Molybdän, Iod, Silicium, Fluor. Ebenso Elemente, deren Funktion für den Menschen noch nicht genügend
- 30 gesichert ist: Zinn, Nickel, Vanadium, Arsen, Lithium, Blei, Bor. Als für den Menschen essentielle Fettsäuren seien genannt: Linolsäure und Linolensäure, ARA (Arachidonsäure) und DHA (Docosahexaensäure) für Säuglinge und möglicherweise EPA (Eicosapentaensäure) und DHA auch für Erwachsene. Eine umfassende Aufzählung von Vitaminen findet sich in "Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr", 1. Auflage,
- 35 Umschau Braus Verlag, Frankfurt am Main, 2000, herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung.

- Beispiele geeigneter pharmazeutischer Formulierungen sind feste Arzneiformen, wie
- 40 Pulver, Puder, Granulate, Tabletten, insbesondere Filmtabletten, Pastillen, Sachets, Cachets, Dragees, Kapseln wie Hart- und Weichgelatine kapseln, Suppositorien oder vaginale Arzneiformen, halbfeste Arzneiformen, wie Salben, Cremes, Hydrogele, Pasten oder Pflaster, sowie flüssige Arzneiformen, wie Lösungen, Emulsionen, insbesondere Öl-in-Wasser-Emulsionen, Suspensionen, beispielsweise Lotionen, Injektions- und Infusionszubereitungen, Augen- und Ohrentropfen. Auch implantierte

Abgabevorrichtungen können zur Verabreichung erfindungsgemäßer Wirkstoffe verwendet werden. Ferner können auch Liposomen oder Mikrosphären zur Anwendung kommen. In jedem Fall können die Wirkstoffe jeweils gegebenenfalls mit entsprechenden Hilfs- und Trägerstoffen kombiniert werden.

5

Als Hilfs- und Trägerstoffe kommen zum Beispiel Stoffe in Frage wie Füllstoffe, Konservierungsmittel, Tablettensprengmittel, Fließregulierungsmittel, Weichmacher, Netzmittel, Dispergiemittel, Emulgatoren, Lösungsmittel, Retardierungsmittel oder Antioxidantien. Beispiele für die Träger- und Hilfsstoffe sind Gelatine, natürliche Zucker wie Rohrzucker oder Milchzucker, Lecithin, Pektin, Stärke (zum Beispiel Maisstärke oder Amylose), Cyclodextrine und Cyclodextrinderivate, Dextran, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylacetat, Gummi arabicum, Alginsäure, Tylose, Talkum, Lycopodium, Kieselsäure, Cellulose, Cellulosederivate (zum Beispiel Celluloseether, bei denen die Cellulose-Hydroxygruppen teilweise mit niederen gesättigten aliphatischen Alkoholen und/oder niederen gesättigten aliphatischen Oxyalkoholen verethert sind, zum Beispiel Methoxypropylcellulose, Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat); Fettsäuren sowie Magnesium-, Calcium- oder Aluminiumsalze von Fettsäuren mit 12 bis 22 C-Atomen, insbesondere der gesättigten (zum Beispiel Stearate), Emulgatoren, Öle und Fette, insbesondere pflanzliche (zum Beispiel Erdnussöl, Rizinusöl, Olivenöl, Sesamöl, Baumwollsaatöl, Maisöl, Weizenkeimöl, Sonnenblumensamenöl, Kabeljau-Leberöl, jeweils auch hydriert); Glycerinester und Polyglycerinester aus gesättigten Fettsäuren $C_{12}H_{24}O_2$ bis $C_{18}H_{36}O_2$ und deren Gemische, wobei die Glycerin-Hydroxygruppen vollständig oder auch nur teilweise verestert sind (zum Beispiel Mono-, Di- und Triglyceride); pharmazeutisch verträgliche ein- oder mehrwertige Alkohole und Polyglykole wie Polyethylenglykole (Molekulargewichte z.B. zwischen 300 und 1500) sowie Derivate hiervon, Polyethylenoxid, Ester von aliphatischen gesättigten oder ungesättigten Fettsäuren (2 bis 22 C-Atome, insbesondere 10 bis 18 C-Atome) mit einwertigen aliphatischen Alkoholen (1 bis 20 C-Atome) oder mehrwertigen Alkoholen wie Glykolen, Glycerin, Diethylenglykol, Pentaerythrit, Sorbit, Mannit usw., die gegebenenfalls auch verethert sein können, Ester der Zitronensäure mit primären Alkoholen, Essigsäure, Harnstoff, Benzylbenzoat, Dioxolane, Glycerinformale, Tetrahydrofurfurylalkohol, Polyglykolether mit C_1 - C_{12} -Alkoholen, Dimethylacetamid, Lactamide, Lactate, Ethylcarbonate, Silicone (insbesondere mittelviskose Polydimethylsiloxane), Calciumcarbonat, Natriumcarbonat, Calciumphosphat, Natriumphosphat, Magnesiumcarbonat und ähnliche.

Als weitere Hilfsstoffe kommen auch sogenannte Sprengmittel (Stoffe, die den Zerfall der Tablette bewirken) in Frage wie quervernetztes Polyvinylpyrrolidon (Kollidon® CL), Natriumcarboxymethylstärke, Natriumcarboxymethylcellulose oder mikrokristalline Cellulose. Ebenfalls können bekannte Hüllstoffe verwendet werden wie Polymerisate sowie Copolymerisate der (Meth)Acrylsäure und/oder deren Ester, Copolymerisate aus Acryl- und Methacrylsäureestern mit einem geringen Gehalt an Ammoniumgruppen (zum Beispiel Eudragit® RS), Copolymerisate aus Acryl- und Methacrylsäureestern und Trimethylammoniummethacrylat (zum Beispiel Eudragit® RL), Polyvinylacetat; Fette,

40

Öle, Wachse, Fettalkohole, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat oder -acetatsuccinat; Celluloseacetatphthalat, Stärkeacetatphthalat sowie Polyvinylacetatphthalat, Carboxymethylcellulose, Methylcellulosephthalat, Methylcellulosesuccinat, -phthalatsuccinat sowie Methylcellulosephthalsäurehalbester, Zein, Ethylcellulose sowie Ethylcellulosesuccinat, Schellack, Gluten, Ethylcarboxyethylcellulose, Ethacrylat-Maleinsäureanhydrid-Copolymer, Maleinsäureanhydrid-Vinylmethylether-Copolymer, Styrol-Maleinsäure-Copolymerisate, 2-Ethyl-hexylacrylatmaleinsäureanhydrid, Crotonsäure-Vinylacetat-Copolymer, Glutaminsäure/Glutaminsäureester-Copolymer, Carboxymethylethyl-celluloseglycerinmonooctanoat, Celluloseacetatsuccinat, Polyarginin.

Weitere mögliche Inhaltsstoffe sind Plastifizierungsmittel für Hüllstoffe wie Citronen- und Weinsäureester (Acetyltriethylcitrat, Acetyltributyl-, Tributyl-, Triethylcitrat), Glycerin und Glycerinester (Glycerindiacetat, -triacetat, acetylierte Monoglyceride, Rizinusöl), Phthalsäureester (Dibutyl-, Diamyl, Diethyl-, Dimethyl-, Dipropyl-phthalat), Di-(2-Methoxy- oder 2-ethoxyethyl)-phthalat, Ethylphthalylglycolat, Butylphthalylethylglycolat und Butylglycolat, Alkohole (Propylenglycol, Polyethylenglycol verschiedener Kettenlängen), Adipate (Diethyladipat, Di-(2-Methoxy- oder 2-Ethoxyethyl)-adipat), Benzophenon, Diethyl- und Dibutylsebacat, Dibutylsuccinat, Dibutyltartrat, Diethylenglycoldipropionat, Ethylenglykoldiacetat, -dibutyrat, -dipropionat, Tributylphosphat, Tributyrin, Polyethylenglykolsorbitanmonooleat (Polysorbate wie Polysorbat 80), Sorbitanmonooleat.

Zur Herstellung von Lösungen oder Suspensionen kommen beispielsweise Wasser oder physiologisch verträgliche organische Lösungsmittel in Frage, wie zum Beispiel Alkohole (Ethanol, Propanol, Isopropanol, 1,2-Propylenglykol, Polyglykole und deren Derivate, Fettalkohole, Partialester des Glycerins) und Öle (zum Beispiel Erdnussöl, Olivenöl).

Die Anwendung der pharmazeutischen Mittel enthaltend die erfindungsgemäßen Verbindungen kann oral, enteral, pulmonal, nasal, lingual, intravenös, intraarteriell, intrakardial, intramuskulär, intraperitoneal, intracutan, subcutan oder inhalatorisch erfolgen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben den Vorteil, dass α -Liponsäure und die pharmazeutisch, dermatologisch oder kosmetisch wirksame oder in Nahrungsmitteln oder Nahrungs- und Futterergänzungsmitteln verwendbare zweite Komponente in einer stabilen, gemeinsamen Formulierung vorliegen.

Die erfindungsgemäßen eignen sich deshalb bevorzugt als raumsparende Inhaltsstoffe in pharmazeutischen, dermatologischen oder kosmetischen Darreichungen sowie in Nahrungsmitteln oder Futter- und Nahrungsergänzungsmitteln, insbesondere in festen Darreichungsformen.

Die erfindungsgemäßen stabilen Salze der Liponsäure erlauben die zeitgleiche Verabreichung von α -Liponsäure und einer zweiten aktiven Komponente.

Beispiel: Umsetzung R- α -Liponsäure mit Pyridoxamin

5 1 mol R- α -Liponsäure wird portionsweise in Ethanol bei Raumtemperatur gelöst. 1 mol (in Ethanol gelöstes) Pyridoxamin wird unter Rühren zugegeben. Der Ansatz wird auf 50°C erwärmt und 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Dann wird der Feststoff unter Wasserstrahlvakuum filtriert und der Filterkuchen mit Ethanol gewaschen. Das klare Filtrat wird unter Stickstoffatmosphäre abgekühlt bis Kristallisation eintritt. Die Kristalle werden unter Wasserstrahlvakuum abgesaugt und mit Ethanol gewaschen. Der kristalline Feststoff wird unter Lichtausschluss im Stickstoffstrom getrock-

10 net.

Ausbeute: 68% d.Th.

Schmelzpunkt: 121-122°C

Stabile Ammoniumsalze der α -Liponsäure, ihre Herstellung und Verwendung

Zusammenfassung

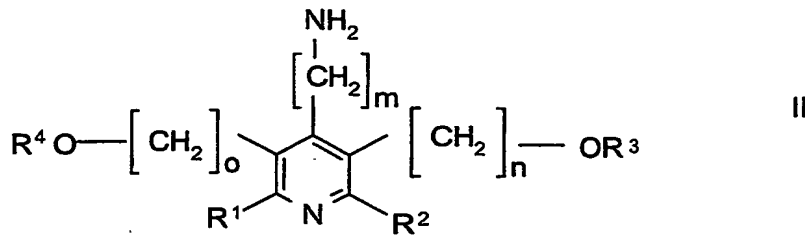
- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft Ammoniumsalze der α -Liponsäure der allgemeinen Formel I

(Lp) (A)

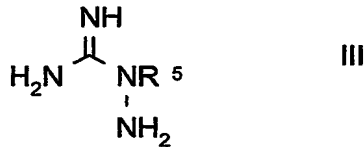
I

gebildet aus α -Liponsäure (Lp) und Aminoverbindungen (A) der allgemeinen Formel II

10



oder der allgemeinen Formel III



15

Weiterhin betrifft die vorliegende Erfindung Verfahren zur Herstellung dieser Salze, die Verwendung dieser Salze als Komponente in pharmazeutischen, dermatologischen, kosmetischen Mitteln, in Nahrungsmitteln, Futter- oder Nahrungsergänzungsmitteln.

- 20 Die Erfindung betrifft auch pharmazeutische, dermatologische, kosmetische Mittel, Nahrungsmittel und Futter- oder Nahrungsergänzungsmittel, in denen die erfindungsgemäßen Salze verwendet werden.